



基盤的癌免疫研究会
Society for Fundamental Cancer Immunology

NEWSLETTER

VOL.2 NO.1

来年は大阪でお会いしましょう
第3回基盤的癌免疫研究会総会

シンポジウム：癌特異免疫の確立に向かって（仮題）

パネルディスカッション：本邦における癌ワクチン療法の臨床導入に向けて“1999”（仮題）

日時：平成11年 7月13日(火)、14日(水)

場所：千里ライフサイエンスセンター

〒565-0082 大阪府豊中市新千里東町1丁目4番2号

TEL 06-873-2010 FAX 06-873-2011

総会会長：濱岡利之（大阪大学医学部）

総会副会長：中山睿一（岡山大学医学部）

藤原大美（大阪大学医学部）

[1999年発行]

1. 第2回 SFCI 総会を終えて…高橋利忠（愛知県がんセンター研究所）
2. 特異免疫と人間の癌…秋吉毅（九州中央病院）
3. ラジオアイソトープ標識抗体 Again…荒野泰（京都大学大学院薬学研究科病態機能分析学）
4. 抗腫瘍エフェクターとしての胸腺外 T 細胞とキラー T 細胞…熊谷勝男（ティーセル研究所）

【パネルディスカッション】

5. 「本邦における癌ワクチン療法の臨床導入に向けて」…珠玖洋（三重大学医学部第二内科）

1. 第2回 SFCI 総会を終えて

高橋利忠（愛知県がんセンター研究所）

会員の皆様のご協力のおかげで第2回総会を無事終えることができました。参加者は180名弱と昨年の第1回総会に比較すると少なめでしたが、大体予想通りで、会場もややスライドが見にくい席もありましたが、大きな支障はなかったとかってに思っております。また、本会が開催された2日間は名古屋の7月中旬としては比較的涼しく、少なくとも天候は味方をしてくれたとも思っています。

所で、プログラムを振り返ってみますと、パネルディスカッション「本邦における癌ワクチン療法の臨床導入に向けて」が一番会員の注目をあびた様に感じました。ご多忙の中、ご出席いただいた癌研の菅野先生、名市大の伊東先生も熱心に聞いておられました。本プログラムは、伊東幹事より提案されたもので、時期を得た企画となりました。珠玖先生より日頃臨床に感心のない会員の方々も含めて問題点が理解できるように簡潔、明瞭な発表をしていただき、次いで各々のパネリストより個別のプロトコルを紹介していただきました。（なお、珠玖先生のご発表の要旨は本 NewsLetter に掲載されることになっております。）また、本件に関しては幹事会と運営委員会で討論があり、ペプチド療法等の臨床応用を目指した「免疫治療検討委員会」が発足することとなり、近々第1回の委員会が開催されることになっております。

一方、シンポジウム「がんの抗体療法：基礎と臨床」では、外国人シンポジスト2人を招待し、編成致しましたが、2日目の午後という時間帯もあってのことと思いますが、聴衆者がやや少なく残念でし

た。しかし、Dr. Marks, Dr. Scottの発表は勿論のこと内容は高レベルであり、新たに興味を持たれた若い会員の方もおられたのではないかと期待致しております。昨年のNewsLetterで今井先生が紹介されておられました様に、抗体療法の重要性は今後一層増していくものと信じております。

今回、始めて試みたのがポスターの5分口演発表です。浜岡先生が領域代表をしておられる文部省がん重点（特定）の班長会議で短時間発表を体験し、5分でも結構多くの成績を発表でき、且つ聞く方も理解できるということがわかりましたので、一度試してみようということになりました。ポスターとスライドの作成が必要なため発表者の方には準備により長時間要したとは思いますが、研究会としては時間の節約のための一方法とも考えております。

この他、菊地先生には札幌国際シンポジウムでの発表の要旨をご紹介いただき、大変勉強になりました。一般口演も興味ある演題が続き、日本の腫瘍免疫研究のレベルが少しずつ上がりつつあることを嬉しく思いました。また、討論も盛んではありましたが、来年の会ではより多くの若い会員の方々にご質問に立っていただき、率直な討論で盛り上げていただきたいと願っております。

本総会の開催に際してご協力いただいた橋本会長、伊東事務局長を始め多くの会員の方々に感謝致すとともに、珠玖、上田、小幡総会副会長にもお礼を申し上げたいと思います。来年は大阪で、皆様方とお会いできることを楽しみに致しております。

2. 特異免疫と人間の癌

秋吉毅（九州中央病院）

Dr. Boonらによって、Tリンパ球に認識されるヒト腫瘍抗原が、遺伝子レベルで明らかにされて以来、種々のいわゆるヒト腫瘍拒絶抗原が見出されてきた。その後、これらの腫瘍拒絶抗原を用いた特異的免疫療法として、抗原ペプチドを用いたメラノーマに対するワクチン療法が試みられ、明らかな抗腫瘍効果が認められた事が報告され注目されたが、更にサイトカインとの併用による効果の増強が認められてきており、抗原ペプチドをパルスした樹状細胞、あるいは抗原遺伝子を導入した樹状細胞の応用も試みられ、最近ではDNAワクチンの試みさえ行われ始めている。

私共は、消化器癌において腫瘍拒絶抗原の一つであるMAGEの発現を検討し、比較的に高頻度に発現している事を認めたので、更に日本人に多いHLA-A24拘束性のMAGEペプチドをも同定し、これらペプチドをパルスした樹状細胞をワクチンとして用いるワクチン療法を進行消化器癌に対して試みてきた。その結果、未だ数例の検討ではあるが、明らかな自、他覚的な抗腫瘍効果が認められた症例も得ら

れてきている。なお、副作用は認められていない。

従来行われてきた、免疫賦活剤やサイトカインなどを用いた非特異的免疫療法単独の消化器癌に対する臨床効果については、多くを期待できないというのが、この様な癌の治療に携わる者の一般的な実感であろう。今回の私共の検討で、ペプチドを用いたワクチン療法単独により、少数例の検索ではあるが進行消化器癌に対してそれなりの抗腫瘍効果が認められたことは、注目すべき事実と思われる。

先に述べたように、欧米においては主としてメラノーマを対象として、腫瘍拒絶抗原を用いた免疫療法が積極的に検討されてきている。消化器癌に対するこの様な療法の応用については、なお慎重な検討が必要であると考えられるが、少なくともMAGEなど欧米において検討されてきた抗原については、より積極的な応用への検索がなされてよいのではないか、あるいはなさるべきではないか。これが、日々この様な患者の治療に追われている私共の偽らざる感想であり、実感である。

3. ラジオアイソトープ標識抗体 Again

荒野泰 （京都大学大学院薬学研究科病態機能分析学）

ラジオアイソトープ（RI）標識抗体の画像診断や放射線内用治療への臨床研究が着実に進められている。これは、NewsLetter Vol. 1に記載されたように、最近の分子生物学の進展を背景とした新しい抗体の開発と各種支持療法の発展によるものである。とりわけ抗体開発の進展は著しく、従来の単クローン抗

体から、ヒト型抗体、さらには低分子のsingle chain Fv fragmentsへと進化し、抗体のインビボ使用における障害を大きく解消した。

RI標識抗体は、抗体を認識素子とする放射性物質のインビボ送達法であり、血液からの消失半減期や標的細胞への内在化の有無などの抗体の体内動態の

特性、画像診断か治療かの利用手段に応じて最適な放射性核種を選択することで、その効果は最大に発揮される。この数年の間に、抗体などのタンパク質と様々な放射性核種とを生体内で安定に結合する標識試薬の開発は大きな発展を遂げた。しかし、多くの抗体の標識には古典的な放射性ヨウ素による直接標識が依然汎用されている。これは放射性ヨウ素以外のRIを用いた場合、標的組織と共に抗体の生体内代謝に係わる肝臓や腎臓においても放射能の長時間に渡る集積が観察されるためである。

標的細胞への抗体の集積を妨げることなく、抗体の生体内代謝に伴う肝臓や腎臓への放射能集積とそ

の後の滞留を標識試薬の設計によって制御できれば、RI標識抗体は臨床においてその真の能力を発揮すると期待される。最近、抗体の代謝に伴う肝臓や腎臓への放射能集積の原因も明らかになりつつある。また、それを解消する標識抗体の設計についても徐々にではあるが確実な進展を遂げている。さらにRI標識抗体に関する研究成果は、抗体と制癌剤や細胞毒素結合体の新たな設計においても、基礎的指針を与えることが期待される。基礎的癌免疫研究会においても、RIや制癌剤結合抗体の研究が過去のものではなく、新たな研究テーマとして取り上げられることを切に願う次第である。

4.抗腫瘍エフェクターとしての胸腺外 T 細胞とキラーT 細胞

熊谷勝男（ティーセル研究所）

少し回顧的で恥ずかしいが、私は、東北大学を終える前の2-3年間、当時たまたま依頼されたインターロイキン-12 (IL-12) の抗腫瘍作用の研究を行った。使った腫瘍モデルは、その数年前から研究していたマウスの肺や肝やリンパ節に転移する腫瘍(20種類以上もあった)であった。結果は、癌の接種時にこのモデルマウスにIL-12をIPから投与すると、調べた限りの殆どの種類の転移性腫瘍に働いて、転移形成をほぼ完璧に抑制し、接種した100%近くのマウスを生存させた。そのすごい効果に跳び上がる程驚いた。しかし、その効果は腫瘍細胞接種時の前後にIL-12を投与する必要がある。このエフェクター細胞を調べたら、これも、たまたま教室でその前から研究していたNKT細胞が主体であることにまた驚いた。つまり、肝から分離したNKとNKTを用いて、分析したところNK細胞には殆ど効力がなく、

NKT (NK1⁺CD3⁺) 細胞が主役であった。その詳細は、当時の若手研究者を中心に、J.I.やその他の免疫系雑誌にいくつも報告している。このIL-12で活性化される抗腫瘍エフェクターとしてのNKT細胞の研究は、その後、より詳細に、且つ、新しい視点から千葉大の谷口克教授らによってScience誌上に「IL-12によって活性化されるV α 14NKT細胞の抗腫瘍活性」という論文で報告されている。

一方、IL-12の抗腫瘍作用の研究は、同時期に阪大バイオメディカルの浜岡研究室でも、活発に進められており、藤原助教授を中心にして見事な報告が相次いでいた。この実験系は、マウス皮下にしかるべき(CSA1Mその他)マウス腫瘍を接種して、IL-12を投与することが我々のモデルと違う点であった。私は、このモデルに類した実験は殆ど行っていなかった。ので、あらためて、浜岡研究室の沢山の御報告を

まとめて読ませていただいて、この効果も疑いなくすごい効果であることが容易に理解出来た。そして、このモデルでのエフェクター細胞が我々の実験系で得た成績と異なることが極めて印象的であった。それは、この系では腫瘍を接種してから相当日数を経てからIL-12の治療をした場合でも腫瘍の完治をもたらすこと、そして、その効果はNK細胞やNKT細胞によるものではなく、その腫瘍に特異的に反応をするCD4⁺TとCD8⁺Tによるものであることが、実に、見事に証明されていた。

以上の抗腫瘍効果の誘導因子はいずれもIL-12である。それなのに、それぞれの実験系でNKTとCTLの違いが出て来る。現在、その誘導機構や認識機構の違いが十分に解明出来ているわけではないが、少なくとも、抗腫瘍エフェクターの多様性として極めて印象的である。生命個体としての癌への抵抗性を考える時は、上記のいずれのエフェクター細胞も重要だと私は思う。NKTで認識される抗原はより広く、従って、防御される腫瘍は多い（我々の転移性腫瘍の多くは感受性であった）。それに対して、CTLの系でよく防御される腫瘍系はこれ迄に示されているように、決して多くはない。たまに、この両方でよく抑制される腫瘍もある。その際は、皮下接種でもこの腫瘍に対するIL-12の抑制効果は極めて顕著となる。

現在、個体の腫瘍防御でこの胸腺外T細胞認識に基づく抗腫瘍作用とT細胞によるクローン認識の絡み合いが明らかになっている免疫の場が明瞭に示されているわけではないが、私は、どのような臓器でも組織でも、この両機構はその臓器での腫瘍抵抗性に働いていると思うのである。

ここで、今、消化器系を含む各種の粘膜臓器を考えると、成人の消化器粘膜を比べると、その広さは

テニスコート1面半分にもなると云う。そして、この上皮細胞は、1週間くらいで、殆ど全てが新しい細胞に更新されていると云う。この恒常性の維持に働いているのは、どこの粘膜臓器でも、その上皮細胞間に分布している粘膜上皮間リンパ球（Intraepithelial lymphocyte, IEL）である。この細胞には多様性があるが、特有の分化抗原をもったCD8⁺Tと $\gamma\delta$ T細胞が主体であり、いずれも胸腺外Tリンパ球で、NKT細胞と同じレベルの細胞である。これらの細胞は、それぞれ独特の細胞傷害性を有する。その認識機能で、粘膜上皮にいささかの变化でも起これば、これらの細胞傷害活性で、その除去が起こる。このようにして、この広大な粘膜組織の恒常性は保たれていると云われている。IELには、Fas/Fasリガンドを介する細胞障害性の他、パーフォリン、グランザイムを介する傷害機構も知られている。従って、これらのIELの然るべきサブセットは、NKT細胞と同様に、その腫瘍病変をも察知してその除去に働いていると考えてもおかしくはない。

これ迄、胃痛でも、大腸癌でも、子宮癌でも、乳癌でも、これら粘膜系組織の癌を抑えているエフェクター細胞のカスケードの研究に取り組んでいる人はあまりいないような気がする。粘膜臓器の癌は、まず、それぞれの組織のIELで防御されていると考えてもおかしくない。IELに仮想したこのエフェクターのより以上の細胞の同定が大事である。次いで、そのIELがクローンT細胞レベルの稼働にどのように関与しているか、そのシステムの構成やその作用機構の解明が必要である。勿論、その粘膜臓器でのキラーT細胞認識とその誘導機構の研究は必須であるが、IELの腫瘍認識と活性化の機構に焦点を当てて考えることは腫瘍免疫に新展開をもたらすものと考えられる。

【パネルディスカッション】

5. 「本邦における癌ワクチン療法の臨床導入に向けて」

珠玖洋（三重大学医学部第二内科）

CD8⁺CTLの認識するヒト腫瘍抗原ペプチドの同定が進む中で、これらのペプチドを用いたペプチドワクチンが強い関心を集めています。事実、欧米ではメラノーマを中心としてこれまで同定されたペプチドを用いてのワクチンの臨床第I相試験が、いくつか進行中です。我が国でもこの領域に感心を持ついくつかの施設で、様々なペプチドを用いた臨床試験が計画されつつあり、又実際に既に取り組んでいる施設もあります。今後臨床試験が益々意味を持つてくるとされる癌免疫の研究で、日本においていかに臨床試験を進めるかということが大きな課題となってくることが予測されます。第2回 SFCI では、この様な状況の中で会長の高橋 利忠先生及びプログラム委員の提案で表記のパネルディスカッションが急ぎ準備されました。発表内容はプログラムに従い、下記の様な形で行われました。

パネルディスカッションは極めて盛況で、珠玖はペプチドワクチンを今後臨床的に検討していく場合の一般的な課題と日本でそれを行う時の医療上及び体制の問題点、及び HER2/neu 由来ペプチドを用いての臨床試験の計画を、又秋吉先生は、MAGEペプチドを用いた日本での臨床試験の貴重な経験を、又川上先生は NCI におけるメラノーマでのペプチドワクチンの臨床経験を、そして山名先生は SART-1 ペプチドの臨床試験への取り組み状況について報告をしました。今後この分野が着実に成長するために考えるべきいくつかの問題点が浮き彫りになった様に思います。それらを列記致しますと

1. 臨床試験のデザインが癌免疫の研究として妥当な学術的基盤に立っているか。
2. 臨床試験が癌の患者さんに対しての医療として、又倫理的に妥当か。
3. 日本でこの様な新しい臨床試験を行うための実務的な問題点をどうするか。

これらの問題を踏まえて、基盤的癌免疫研究会においても我が国における癌免疫研究を発展させるべく、幹事会の及び運営委員会の先生方何人かの委員を中心として「免疫治療検討委員会」を発足させることになりました。

今後、基盤的癌免疫研究会員の皆さんの取り組まれている臨床試験を含む癌免疫研究をできるだけ支援するべく、本検討委員会の検討内容等については暫時、報告致します。

皆さんの益々の御活躍を期待しています。

パネルディスカッション

「本邦における癌ワクチン療法の臨床導入に向けて」

司会：高橋 利忠

パネリスト：珠玖 洋（三重大・医・二内）

（本邦における現状と展望及び HER-2/neu 分子の臨床試験）

秋吉 毅（九州中央病院）

（MAGEペプチドとDCの臨床試験）

川上 裕（慶応大・医・先端医研）

（gp100、MART-1 ペプチドの臨床試験）

山名秀明（久留米大・医・外科）

（SART-1 ペプチドの臨床試験）